Lane Medical Library

Aus dem Veterinärhygienischen und Tierseucheninstitut
der Universität Gießen
Direktor: Professor Dr. W. Zwick

Zur Therapie der seuchenhaften Gehirn-Rückenmarksentzündung (Bornaschen Krankheit) des Pferdes

Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Hessischen Ludwigsuniversität
zu Gießen

vorgelegt von
Friedrich Bert
approb. Tierarzt
aus Gladenbach

Gießen 1936

Brühl'sche Universitäts-Buch- und Steindruckerei R. Lange in Gießen

Gedruckt mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Universität Gießen
Referent: Professor Dr. W. Zwick

Gießen, den 19. Mai 1936

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154009_0156

Inhalt.

A. Einleitung. Kritische Uebersicht über die bisher zur Behandlung der Bornaschen Krankheit angestellten Versuche 7

B. Eigene Behandlungsversuche 9

a) mit chemischen Mitteln anorganischer Natur . . . . .10—13
1. Behandlung mit Ammoniumpräparat P 4338 (Höchst) 10
2. Behandlung mit Arsenpräparat P 4779 (Höchst) 11
3. Behandlung mit Goldpräparat P 2949 (Höchst) 11
4. Behandlung mit Cadmiumpräparat P 4382 (Höchst) 12
5. Behandlung mit Dijozol pro injectione (Trommsdorff) 12
6. Behandlung mit P 4521 (Höchst) unbekannter Herkunft . . . 13

b) mit chemischen Mitteln organischer Natur . . . . . 13—20
1. Behandlung mit Thiazolpräparat P 4522 (Höchst) 13
2. Behandlung mit Thiazolpräparat P 4712 (Höchst) 15
3. Behandlung mit Thiazolpräparat P 4864 (Höchst) 15
4. Behandlung mit Chinolinpräparat P 2527b (Höchst) 15
5. Behandlung mit Thiazol-Chinolinpräparat P 5363 (Höchst) . . 16
6. Behandlung mit Thiazol-Chinolinpräparat P 4193 (Höchst) . . 16
7. Behandlung mit Indolpräparat P 4790 (Höchst) 17
8. Behandlung mit Indolpräparat P 4845 (Höchst) 17
9. Behandlung mit Indolpräparat P 5015 (Höchst) 17
10. Behandlung mit Indolpräparat P 5030 (Höchst) 18
11. Behandlung mit Bayer 205 (Naganol) 18
12. Behandlung mit Tetrophan (Riedel) 18
13. Behandlung mit Strychnin iv. 19
14. Behandlung mit Strychnin Tetrophanpräparat P 4326 (Höchst) 20

c) mit Immunserum und Normalserum . . . . . 20—22

d) mit Organpräparaten . . . . . 22—24
1. Behandlung mit Gehirnextrakt (Höchst) 22
2. Behandlung mit Gehirnextrakt (Dessau) 23
3. Behandlung mit Herzextrakt 24
4. Behandlung mit Igepon 24

e) mit Organpräparaten und mit chemischen Mitteln . .24—28
1. Behandlung mit Immunserum und Strychnin 25
2. Behandlung mit Immunserum und Gehirnextrakt 25
3. Behandlung mit Gehirnextrakt und Strychnin und Tetrophan 25
4. Behandlung mit Gehirnextrakt mit Immunserum und Strychnin 26
5. Behandlung mit Immunserum und Bayer 205. 26
6. Behandlung mit Igepon mit Immunserum und Strychnin. . . 26
7. Behandlung mit Gehirnextrakt und P 4790 28

f) mit Formaldehyd abspaltenden Mitteln . . . . . 28—3
1. Behandlung mit Meninganol „Atarost“ 2
2. Behandlung mit Mirion 2
3. Behandlung mit Amphotropinlösung (Höchst) 2
4. Behandlung mit Mirion und Immunserum 3
5. Behandlung mit Urotropin und Immunserum 3
6. Behandlung mit Amphotropinlösung und Strychnin 3
7. Behandlung mit Urotropin und Strychnin 3

g) mit Urotropin und Strychnin nach Vorbehandlung mit primärem Natriumphosphat (NaH_2PO_4) Methode nach Sherif . . . . . 32—3

C. Zusammenfassung der Versuchsergebnisse und Schlußsätze . . 34—3

D. Literaturangaben . . . . . 37—3

Einleitung.

Bisher wurde bereits eine größere Anzahl von verschiedenen Mitteln, meist chemischer Natur (ausführliche Literaturangaben Schaumburg 1929) und vereinzelt Immunserum zur Behandlung der Bornaschen Krankheit angewandt, ohne daß ein sicher wirksames Heilmittel gefunden wurde. Eine besondere Beachtung verdient dabei das Urotropin (Hexamethylentetramin), mit dem nach Angabe von verschiedenen Seiten bei der „Encephalite enzootique" (Moussu und Marchand 1924) und der Bornaschen Krankheit (v. Ostertag 1924, Brehmer 1926, Wild 1926, Jütting 1928, Bohn 1926, Trempel 1926 und Grimm 1927) wiederholt gute Erfolge erzielt worden sein sollen. Mit Rücksicht auf die sehr schwierige einwandfreie Erkennung der Krankheit bei natürlich erkrankten Pferden bleiben aber Bedenken bestehen, ob es sich bei solchen angeblich geheilten Tieren tatsächlich um Bornasche Krankheit gehandelt hat, zumal da eine Heilung oder auch nur eine günstige Beeinflussung der Krankheit bei künstlich infizierten Tieren (Pferden und Kaninchen) von Zwick (1928) und auch von Schaumburg (1929) nicht beobachtet werden konnten.

Literatur.

Eine umfassende Darstellung der bis zum Jahre 1929 durchgeführten chemotherapeutischen Behandlungsversuche ist in der Dissertation von Schaumburg (1929) zu finden, auf die hier verwiesen wird. Schaumburg konnte in eigenen Untersuchungen mit Bayer 205 (Naganol), Antimosan, Stibenyl, Stibosan, Bisuspen, Olesal, Olesal-Natrium, Wismuthkomplexsalz IIb und IV (Präparate Heyden 564b und 590), Jodincarbon, Akridinpräparat 3043, Präparat G 100 der I. G. Farbenindustrie Höchst, sowie mit Formaldehyd-Bisulfit-Natrium und Formicin, die beide im Organismus Formaldehyd abspalten, eine Heilwirkung nicht erzielen.

Aehnlich erfolglos blieben auch nicht veröffentlichte Behandlungsversuche von Ruffner im hiesigen Institut mit folgenden Mitteln der I. G. Farbenindustrie: Neosilbersalvarsan, Sulfoxydsalvarsan, Präparat 4002 und 4004. Auch mit den Acridinfarbstoffen Rivanol und Trypaflavin, sowie den Jodpräparaten Introcid, P 157, Alival und Jodipin ascendens, ebenso mit Strychnin und mit den verwandten Präparaten Brucin und Harmin (Merck) konnte der Verlauf der Bornaschen Krankheit nicht günstig beeinflußt werden. Es gelang ihm jedoch, mit Optarson (einem Strychnin-Arsenpräparat der I. G. Farbenindustrie), ferner mit einer Kombination von wässerigem Gehirnextrakt mit Strychnin, außerdem mit Gehirnextrakt in Verbindung mit Harmin (Merck) eine wesentliche Verlängerung der Krankheitsdauer der behandelten Kaninchen herbeizuführen. Während die unbehandelten Kontrolltiere nach einer Krankheitsdauer von 2 bis 7 Tagen starben, trat der Tod bei den behandelten Tieren durchschnittlich erst nach 14 bis 25 Tagen ein.

Weitere Behandlungsversuche liegen von Arieß (1932) und Linkies vor, die mit „Meninganol", einem Hexamethylentetraminpräparat, sehr gute

Erfolge erzielt haben wollen. Das Präparat soll nach der Injektion rasch in den Liquor übergehen und nach Angabe der herstellenden Firma (Atarost-Rostock) umfangreiche Anwendung in Bayern gefunden haben. Im übrigen sind weitere Mitteilungen aus der Praxis nicht erfolgt.

Im Gegensatz zu den völlig ergebnislos verlaufenen Behandlungsversuchen von Schaumburg (1929) mit Naganol gibt Christel (1931) an, bei 6 Fällen von „endemischer Gehirn-Rückenmarksentzündung (Cerebrospinalmeningitis) bei Pferden" gute Heilungserfolge gesehen zu haben.

Bouhanna (1930) wandte wiederholt Atoxyl und Urotropin bei der Behandlung einer ansteckenden Gehirn-Rückenmarksentzündung der Pferde in Süd-Konstantinien an. Während Atoxyl den Krankheitsverlauf nicht beeinflußte, gelang die Therapie bei 7 Patienten mit Urotropin (8—10 g ad 50,0 ccm Aq. dest. i. v.). Aehnliche Dienste leistete auch Formol intravenös injiziert.

Ueber gute Erfolge mit der von Brehmer-Wiehe (1926) durchgeführten Urotropin- und Entumantherapie berichtete Oppermann (1932) auf der Tagung der Deutschen Naturforscher und Aerzte in Wiesbaden 1932. Die Therapie der Bornaschen Krankheit der Pferde sowie der Schafe mit Hilfe von Urotropin und Entuman (Perleberg) soll um so aussichtsreicher sein, je früher sie einsetzt, d. h. tunlichst im Prodrormalstadium. Bei bornakranken Schafen, die mit Entuman geheilt wurden, konnten nach Oppermann Residuen perivasculärer Rundzelleninfiltrate im Ammonshorn noch nach 3 Monaten ermittelt werden.

Lange (1931) sah nach einer intravenösen Verabreichung von 20,0 g Pepsinum glycerinatum ad 200,0 Aq. dest. in zwei Fällen restlose Heilung und in fortgeschrittenem Stadium der Krankheit nur eine Besserung, die aber sehr schnell eintrat und augenfällig war.

Zur Behandlung enzootischer Haemoglobinurie, Encephalitis (Bornasche Krankheit) und Anämie der Pferde benutzte Lichtenstern (1932) Neopolymyositin (Bengen). Das Präparat stellte eine Kombination von Antimon und Arsen mit einem Zusatz von Methylenblau dar, der sich zur Behandlung der „Borna-Encephalitis" erübrigt. Das eine der beiden von Lichtenstern behandelten bornakranken Pferde erhielt eine einmalige Injektion. Nach 3 Stunden war eine Besserung des Allgemeinbefindens und nach 2 Tagen Fieberfreiheit und rasche Genesung festzustellen. Im zweiten Falle wurde an zwei aufeinanderfolgenden Tagen je 150,0 ccm des Präparates intravenös gegeben. Das Pferd war nach der zweiten Injektion fieberfrei und erholte sich in wenigen Tagen.

Zur Behandlung der in Rußland vorkommenden Enzephalomyelitis der Pferde empfehlen Belkow und Bogomolow (1935) eine einmalige intravenöse Injektion von 1,0 Albargin in 20,0 Aq. dest. mit darauffolgender symptomatischer Behandlung. Albargin ist eine Verbindung von Gelatine mit 15—26% Argentum nitricum. Mit Albargin wurden etwa 300 Fälle angeblich erfolgreich behandelt. Die Zahl der Todesfälle soll nur 5,6% betragen haben.

Eigene Versuche*).

An die Versuche von Ruffner anknüpfend, der zum erstenmal eine beachtenswerte Verlängerung der Krankheitsdauer nach Behandlung mit Optarson — einem Arsen-Strychninpräparat — bei künstlich mit dem Virus der Bornaschen Krankheit infizierten Kaninchen zu verzeichnen hatte, wurden von mir zunächst die Versuche mit ähnlich zusammengesetzten Mitteln, sowie mit Urotropin und strychninhaltigen Mitteln von verschiedenem Aufbau, ferner mit Organpräparaten und Immunserum durchgeführt. Außerdem habe ich eine große Reihe von Präparaten verschiedener Zusammensetzung (Präparate aus der Reihe der Thiazole, Chinolinderivate, Thiazol-Chinolinderivate, Präparate der Indolreihe, Ammoniumverbindungen, Arsen-, Gold-, Cadmiumpräparate, Tetrophan, Tetrophan-Strychninpräparate, Amphotropin, Igepon u. a.) tastend in den Versuch aufgenommen.

Anlaß zu den Versuchen mit Gehirnextrakten gaben Veröffentlichungen von Haberland (1929) und Gehrke (1929), die bei menschlichen Gehirnerkrankungen (Tabes, progressiver Paralyse, multipler Sklerose) eine günstige Beeinflussung des Krankheitsbildes feststellen konnten.

Zur Ueberwindung der „Blut-Liquor-Schranke", die für die Erzielung eines Heilerfolges bedeutungsvoll ist, wurde nach dem Vorgehen von Sherif (1930) eine Vorbehandlung der erkrankten Tiere mit primärem Natriumphosphat (NaH_2PO_4) und anschließender Injektion von verschiedenen therapeutischen Mitteln (Urotropin und Strychnin) durchgeführt.

Technisches: Die Versuche wurden an künstlich mit Bornavirus intrazerebral infizierten Kaninchen (0,2 ccm Gehirnemulsion von an Bornascher Krankheit verendeten Kaninchen in physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis 1:25) vorgenommen. Das Kaninchen ist als Versuchstier bei der Bornaschen Krankheit besonders geeignet, weil es nach technisch einwandfreier Ausführung der Impfung mit virulentem

*) Die Versuche wurden mit dankenswerter Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft) durchgeführt.
Für die kostenlose Überlassung der Präparate sei auch an dieser Stelle der J. G. Farbenindustrie A- G. Höchst; der Firma J. D. Riedel-E-de Haën A. G. Berlin; der chemischen Fabrik H. Trommsdorf Aachen und der Alpine Chemische A. G. Kufstein (Austria) verbindlichst gedankt.

Material fast ausnahmslos nach etwa 20 Tagen erkrankt und durchschnittlich nach einer etwa 7tägigen Krankheitsdauer verendet.

Bei Eintritt der ersten Krankheitserscheinungen wurden die Tiere in bestimmten Zeitabständen wiederholt behandelt. Die Arzneimittel wurden körperwarm, immer in frisch hergestellten Lösungen verabreicht. Einzelheiten sind aus der Beschreibung der Versuche und aus den Tabellen ersichtlich.

Bemerkt sei noch, daß sämtliche Gehirne der Versuchstiere histologisch auf das Vorliegen der Bornaschen Krankheit (Enzephalitis lymphocytaria und Joest-Degensche Kerneinschlüsse) untersucht wurden, so daß die Diagnose auch histologisch gesichert wurde.

a) Behandlungsversuche mit chemischen Mitteln anorganischer Natur.

1. Behandlung mit Ammoniumpräparat P 4338 (Höchst).

Das Präparat „P 4338" (Höchst) gelangte zur Anwendung, weil die Ammoniumverbindungen z. T. eine ausgesprochene Affinität zum Nervensystem aufweisen. Größere Gaben von solchen Verbindungen üben eine exzitierende Wirkung auf das Nervensystem aus und führen zu tetanischen Muskelkrämpfen vom Charakter des Strychnintetanus mit hochgesteigerter Reflexerregbarkeit (Fröhner 1921).

Tabelle I. Behandlungsversuche mit chemischen Mitteln anorganischer Natur.

Lfd. Nr.	Mittel	Dosierung pro kg	Art der Einverleibung	Behandelte Tiere:			Unbehandelte Kontrolltiere:		
				Anzahl	Krankheitsdauer		Anzahl	Krankheitsdauer	
					Tage	Durchschnitt		Tage	Durchschnitt
1	Ammoniumpräparat P 4338 (Höchst)	½ ccm einer 1‰ig. Lösung	skt.	3	3–6	5	3	3–5	5
2	Arsenpräparat P 4779 (Höchst)	1 ccm einer 30 proz. Lösung	skt.	3	3–6	5	3	3–7	5
3	Goldpräparat P 2949 (Höchst)	1 ccm einer 10 proz. Lösung	skt.	3	7–12	9	3	4–7	7
4	Cadmiumpräparat P 5382 (Höchst)	1 ccm einer 2,5 proz. Lösung	skt.	4	9–10	9	5	6–7	7
5	Dijozol pro injectione (Trommsdorff)	2,5 ccm, 4,0 ccm und 5,0 ccm pro Kaninchen	iv.	4	8–13	11	5	7–8	7
6	Präparat P 4521 (Höchst)	0,5 ccm einer 10 proz. Lösung	skt.	3	6–8	7	4	5–10	7

Das in den Versuch genommene Präparat ist ein Körper aus der Reihe der quarternären Ammoniumverbindungen. Es stellt ein leicht wasserlösliches, weißes Pulver dar mit neutraler Reaktion. Die Dosis tolerata für Kaninchen beträgt ½ mg pro kg Körpergewicht. Diese Menge kam, gelöst in 0,5 ccm aqua dest., subkutan in 2tägigen Abständen bei 3 bornakranken Kaninchen zur Anwendung, denen diese Lösung wiederholt (4 mal, 4 mal und 2 mal) injiziert wurde (vgl. Tabelle I, 1). Drei gleichzeitig infizierte Kaninchen blieben als Kontrolltiere unbehandelt.

Ergebnis: Eine Einwirkung der Ammoniumverbindung P 4338 (Höchst) auf den Krankheitsverlauf der 3 behandelten Kaninchen konnte nicht beobachtet werden. Diese fielen ebenso wie die unbehandelten Kontrolltiere der Krankheit etwa gleichzeitig zum Opfer.

2. Behandlung mit Arsenpräparat „P 4779" (Höchst).

Nach Angabe von Schloßberger (1929) haben die Arsenpräparate Arsacetin und Tryparsamid entgegen anderen Arsenverbindungen eine hohe Diffusibilität — Nachweisbarkeit des Arsens im Liquor cerebrospinalis — und eine neurotrope Wirkung aufzuweisen. Diese Präparate haben neuerdings bei der Behandlung von Neurolues Anwendung gefunden. Bei der Therapie der Bornaschen Krankheit haben jedoch diese beiden und auch andere Arsenpräparate, wie Neosilbersalvarsan, Sulfoxydsalvarsan, Präparat 4002 und 4004 (Höchst), Atoxyl und verschiedene andere, versagt (Ruffner und Bouhanna 1930).

Trotzdem sollte zu therapeutischen Versuchen nochmals eine weniger giftige und deshalb in größerer Dosis anwendbare Arsinoxydverbindung, das Präparat P 4779 (Höchst) herangezogen werden.

Das weiße Pulver, leicht wasserlöslich, reagiert in der Lösung sauer. 0,3 g, gelöst in 1,0 ccm aqua dest., subkutan jeden zweiten Tag verabreicht, wurde von den Versuchstieren gut vertragen (vgl. Tabelle I, 2).

Ergebnis: Ebenso wie die schon früher zur Anwendung gelangten Arsenverbindungen konnte auch das Präparat P 4779 (Höchst) den Krankheitsverlauf bei den bornakranken Kaninchen nicht beeinflussen. Die behandelten Versuchstiere starben z. T. sogar noch früher wie die 3 unbehandelten Kontrolltiere.

3. Behandlung mit Goldpräparat P 2949 (Höchst).

Therapeutische Anwendung haben Goldpräparate in Fällen von Tuberkulose, Spirochätose, bei Typhus-, Paratyphus- sowie bei Staphylokokken- und Streptokokkenerkrankungen gefunden.

Außerdem berichtet Wakamatsu (1935) über eine günstige Wirkung des Goldpräparates Aurodetoxin, die Collier bei der Behandlung von borna-

kranken Kaninchen erzielt hat. Die seither mit den Goldpraparaten P 3053 und P 2950 der I. G. Farbenindustrie im hiesigen Institut angestellten Heilversuche an bornakranken Kaninchen sind fehlgeschlagen (Ruffner). Deshalb wurde ein anderes Goldpräparat „P 2949" (Höchst) geprüft, das nach Angabe der herstellenden Firma einen anderen Aufbau zeigt.

Das Präparat, ein grüngraues Pulver, löst sich leicht in Wasser, das eine dunkelbraune Farbe erhält. In den Vorversuchen wurden von Kaninchen subkutan 100 mg pro kg Körpergewicht reaktionslos vertragen. Behandelt wurden mit dieser Dosis 3 Tiere in 2tägigen Abständen, 3 weitere blieben unbehandelt zur Kontrolle (vgl. Tabelle I, 3).

Ergebnis: Eine heilende Wirkung der behandelten Kaninchen konnte nicht beobachtet werden.

4. Behandlung mit Cadmiumpräparat P 4382 (Höchst).

Aus der Gruppe der Metalle wurden neben Gold- und Ammoniumpräparaten auch eine Cadmiumverbindung, P 4382 (Höchst), ein weißes, leicht wasserlösliches Pulver geprüft.

Das Präparat erwies sich in der Menge von 25 mg bei mehrmaliger subkutaner Anwendung in Vorversuchen als gut verträglich. Behandelt wurden mit dieser Dosis in 3tägigen Abständen 4 bornakranke Kaninchen (vgl. Tabelle I, 4).

Ergebnis: Irgendeine günstige Wirkung des Präparates P 4382 (Höchst) auf den Krankheitsverlauf war nicht zu erkennen. Behandelte Kaninchen und unbehandelte Kontrolltiere starben zu gleicher Zeit.

5. Behandlung mit Dijozol pro injectione (Trommsdorff).

Jodpräparate wurden zur Behandlung der Bornaschen Krankheit häufig und angeblich mit Erfolg von Fraenzel (1925), Zettler (1926), Erhardt (1926), Boden (1927), Traut (1928) angewandt. Besonders gute Erfolge sollen mit Jodincarbon, mit Introcid und mit der von Pfeiler (1924) dargestellten Jodcerverbindung P 143 erzielt worden sein. Schaumburg (1929) konnte bei der Behandlung von 6 bornakranken Kaninchen mit Jodincarbon irgend eine Beeinflussung des Krankheitsbildes nicht beobachten. Ruffner behandelte bornakranke Kaninchen mit den Jodpräparaten Introcid, P 157, Alival (Höchst) und Jodipin ascendens (Merck), ebenfalls ohne Erfolg. Nur bei den mit Jodipin ascendens behandelten Tieren wurde eine geringe Verlängerung der Krankheitsdauer gegenüber den unbehandelten Kontrolltieren beobachtet.

Alle diese Präparate haben aber den Nachteil, daß sie nur in sehr kleinen Dosen verträglich sind. Im Gegensatz dazu wird das von der Firma Trommsdorff-Aachen hergestellte Dijozol in großen Mengen auch intravenös reaktionslos vertragen. Fischer (1930) injizierte Pferden 100 ccm Dijozol pro injectione wiederholt (bis 11 mal), ohne daß Reiz- oder Vergiftungserscheinungen auftraten.

In Vorversuchen erwies sich bei Kaninchen die Menge von je 5 ccm des von der Firma zur Verfügung gestellten Mittels bei wiederholter intravenöser Injektion als verträgliche Dosis. Sechs bornakranke Kaninchen wurden mit Dijozol pro injectione (Trommsdorff) in verschieden abgestuften Dosen (2 Tiere mit 2,5 ccm, ein Tier mit 4 ccm und ein Tier mit 5 ccm) in Abständen von 2 Tagen 5 bis 7 mal behandelt (vgl. Tabelle I, 5).

Ergebnis: Dijozol pro injectione ließ außer einer geringen Verlängerung der Krankheitsdauer eine Wirkung bei der Behandlung bornakranker Versuchstiere nicht erkennen.

6. Behandlung mit Präparat „P 4521" (Höchst).

Nach Mitteilung der I. G. Farbenindustrie, die das Präparat zur Verfügung stellte, soll P 4521 gegen andere schwere Infektionskrankheiten einen guten Erfolg gezeigt haben. Die Zusammensetzung des Präparates wurde nicht bekanntgegeben.

P 4521 ist ein rötlich gelbes Pulver; es löst sich leicht in kaltem Wasser mit neutraler Reaktion. Als Dosis tolerata wurden 50 mg pro kg Körpergewicht bei subkutaner Anwendung angegeben und auch in Vorversuchen bei wiederholten Injektionen bestätigt. Behandelt wurden 3 bornakranke Kaninchen in zweitägigen Abständen 4 bzw. 5 mal (vgl. Tabelle I, 6).

Ergebnis: Mit dem Präparat 4521 (Höchst) konnte keinerlei Beeinflussung des Krankheitsbildes herbeigeführt werden. Sämtliche behandelte Kaninchen starben gleichzeitig mit den unbehandelten Kontrolltieren.

b) Behandlungsversuche mit chemischen Mitteln organischer Natur.

Zu weiteren Behandlungsversuchen wurden von der I. G. Farbenindustrie 3 Präparate aus der chemischen Klasse der heterocyklischen Kohlenwasserstoffe mit fünfatomigen Ringen verknüpfte Thiazole überlassen. Die nähere Zusammensetzung der Präparate wurde nicht mitgeteilt. Das eine Präparat, P 4712, soll eine gute Wirkung gegen Malaria und gegen Bakterien entfalten.

1. Behandlung mit P 4522 (Höchst).

Das Präparat stellt ein schwefelgelbes, selbst in kochendem Wasser schwer lösliches Pulver dar. Die zitronengelbe Lösung fällt nach längerem Stehen wieder aus und löst sich dann auch beim Erwärmen nicht mehr. Die Reaktion der Lösung ist neutral.

Die intravenöse Injektion von $^1/_{10}$ mg pro kg Körpergewicht wird von Kaninchen gut vertragen. Behandelt wurden mit einer frisch hergestellten, noch nicht ausgefallenen Lösung 4 Kaninchen

in 2tägigen Abständen mehrere Male. Vier Tiere blieben als Kontrolltiere unbehandelt (vgl. Tabelle II, 1).

Ergebnis: Die Behandlung mit dem Präparat 4522 (Höchst) ließ keinerlei Beeinflussung der Krankheit erkennen. Behandelte Versuchstiere und unbehandelte Kontrollkaninchen verendeten zu gleicher Zeit.

Tabelle II.

Behandlungsversuche
mit chemischen Mitteln organischer Natur.

Lfd. Nr.	Mittel	Dosierung pro kg Körpergewicht	Art der Einverleibung	Behandelte Tiere:			Unbehandelte Kontrolltiere:		
				Anzahl	Krankheitsdauer Tage	Krankheitsdauer Durchschnitt	Anzahl	Krankheitsdauer Tage	Krankheitsdauer Durchschnitt
1	Thiazolpräparat P 4522 (Höchst)	1,5 ccm einer 1 proz. Lösung	iv.	4	3–10	7	4	6–7	7
2	Thiazolpräparat P 4712 (Höchst)	1,0 ccm einer 0,25 proz. Lösung	iv.	4	3–12	6	2	5	5
3	Thiazolpräparat P 4864 (Höchst)	1,0 ccm einer 0,25 proz. Lösung	iv.	3	4–9	6	4	5–6	6
4	Chinolinpräparat P 2527b (Höchst)	1,0 ccm einer 0,5 proz. Lösung	skt.	3	10–18	13	4	7–9	8
5	Thiazol-Chinol.-präpar. P 5363(Höchst)	2,0 ccm einer 2 ‰ Lösung	iv.	4	6–18	13	4	7–9	8
6	Thiazol-Chinolinpräparat P 4193 (Höchst)	5,0 ccm einer 10 proz. Lösung	skt.	4	11–17	12	5	8–11	9
7	Indolpräparat P 4790 (Höchst)	1,0 ccm einer 1 proz. Lösung	iv.	3	11–20	16	3	6	6
8	Indolpräparat P 4845 (Höchst)	2,5 ccm einer 1 proz. Lösung	iv.	3	8–11	9	5	6–9	8
9	Indolpräparat P 5015 (Höchst)	1,0 ccm einer 1 proz. Lösung	iv.	4	5–11	8	5	6–8	7
10	Indolpräparat P 5030 (Höchst)	1,0 ccm einer 5 proz. Lösung	iv.	4	6–10	8	5	5–8	7
11	Bayer 205 (Naganol)	2,0 ccm einer 10 proz. Lösung	iv.	4	11–17	13	5	6–8	7
12	Tetrophan	0,05 g = 1 ccm der fertigen Lösung	im.	5	11–26	21	6	4–8	6
13	Strychnin	1,0 ccm einer 0,01 proz. Lösung	iv.	3	5–9	7	3	7–9	8
14	Strychnin Tetrophanpräparat P 4326 (Höchst)	1,0 ccm einer 10 proz. Lösung	skt.	4	16–19	17	5	3–8	6

2. Behandlung mit Präparat P 4712 (Höchst).

Präparat 4712 (Höchst) ist ein graubraunes Pulver und ebenso wie Präparat 4522 in kaltem oder kochendem Wasser schwer löslich. Die braune Flüssigkeit reagiert neutral.

In Vorversuchen wurde bei intravenöser Anwendung als Dosis tolerata 2,5 mg pro kg Körpergewicht ermittelt.

Behandelt wurden 4 bornakranke Kaninchen, 2 Kontrollkaninchen blieben unbehandelt (vgl. Tabelle II, 2).

Ergebnis: Irgendein Erfolg war durch diese Behandlung nicht zu erzielen. Die behandelten Tiere starben, ohne eine Besserung des Krankheitsverlaufes zu zeigen.

3. Behandlung mit Präparat P 4864 (Höchst).

Das Präparat P 4864, ebenfalls ein rotbraunes Pulver, löst sich leicht mit gelblicher Farbe in kochendem Wasser. Die Reaktion der Lösung ist neutral. Nach einigen Stunden schlägt die gelbe Farbe in eine giftgrüne um.

Die Verträglichkeitsdosis für Kaninchen beträgt 2,5 mg pro kg Körpergewicht intravenös. Zur Behandlung kamen 3 Kaninchen alle 2 Tage; 4 weitere blieben als Kontrolltiere unbehandelt (vgl. Tabelle II, 3).

Ergebnis: Auch die Anwendung dieses Präparates war ohne Einfluß auf die Krankheit. Die behandelten Kaninchen starben zu gleicher Zeit wie die unbehandelten Kontrolltiere.

Eine günstige Wirkung irgendeines dieser Thiazolpräparate war in den angestellten Versuchen nicht zu verzeichnen.

4. Behandlung mit Chinolinpräparat P 2527 b (Höchst).

Chinin und andere Derivate des Chinolins haben hauptsächlich bei der Bekämpfung der Malaria und der Trypanosomenerkrankungen eine große Bedeutung erlangt. Zur Ausnutzung der keimwidrigen Eigenschaften wurden die Chinoalkaloide in der letzten Zeit zur Behandlung septischer Prozesse und auch besonders zur Therapie der kruppösen Pneumonie herangezogen (Schloßberger).

Mit dem Chinolinpräparat P 2527 b (Höchst) führte ich Versuche an bornakranken Kaninchen durch. Nähere Angaben über die Zusammensetzung des Präparates liegen mir nicht vor.

Es stellt ein gelbes, leicht in Wasser lösliches Pulver dar. Die Lösung zeigt eine saure Reaktion. Als Behandlungsdosis benutzte ich 5 mg pro kg Körpergewicht subkutan.

Behandelt wurden 3 Kaninchen alle 2 Tage, 4 blieben zur Kontrolle unbehandelt (vgl. Tabelle II, 4).

Ergebnis: Auch das Chinolinderivat, Präparat 2527 b (Höchst), ließ keine deutliche und wesentliche therapeutische Wirkung bei der

Bornaschen Krankheit erkennen. Eine geringe Verlängerung der Krankheitsdauer um durchschnittlich 5 Tage bei den behandelten Kaninchen war gegenüber den Kontrolltieren jedoch festzustellen.

Thiazol-Chinolinpräparate.

Die Präparate aus der Thiazol- und Chinolinreihe hatten sich bei getrennter Anwendung in ihrer Wirkung auf bornakranke Kaninchen sehr wechselnd verhalten. Daher wurden die Präparate der I. G. Farbenindustrie P 5363 und P 4193, die Stoffe der Thiazol-Chinolinreihe kombiniert enthalten und außerdem weniger giftig sind, in den Versuch genommen.

5. Behandlung mit P 5363 (Höchst).

P 5363, ein graugelbes Pulver, löst sich in heißem Wasser zu einer klaren bernsteingelben Flüssigkeit von alkalischer Reaktion. Die Dosis tolerata beträgt intravenös 10 bis 20 mg pro kg Körpergewicht und bei subkutaner Anwendung 100 mg. Verabreicht wurden 2,0 ccm einer $1^0/_{00}$. Lösung pro kg Körpergewicht intravenös in 3tägigen Abständen bei 4 bornakranken Kaninchen, 2 bzw. 6 mal. 4 Kontrollkaninchen blieben unbehandelt (vgl. Tabelle II, 5).

Ergebnis: Außer einer durchschnittlichen Verlängerung der Krankheitsdauer um 5 Tage war keinerlei Wirkung bei den mit P 5363 (Höchst) behandelten Versuchstieren zu beobachten.

6. Behandlung mit P 4193 (Höchst).

Das schwefelgelbe Pulver löst sich leicht in heißem Wasser mit zitronengelber Farbe. Die Reaktion der Lösung ist schwach alkalisch. In Vorversuchen wurden 3 ccm einer 10proz. Lösung pro kg bei subkutaner Anwendung als gut verträgliche Dosis bei Kaninchen ermittelt.

Behandelt wurden 4 kranke Versuchstiere in 3tägigen Abständen mit 5 ccm einer 10proz. Lösung, 4 bzw. 6 mal. Fünf bornakranke Kaninchen blieben zur Kontrolle unbehandelt (vgl. Tabelle II, 6).

Ergebnis: Mit dem Präparat P 4193 (Höchst) war es nicht möglich, eine Heilwirkung bei den bornakranken Versuchstieren zu erzielen. Die behandelten Tiere starben ebenso wie die unbehandelten.

Behandlung mit Indolpräparaten.

Die Indole sind ebenso wie die Thiazole heterozyklische Kohlenwasserstoffverbindungen. Sie finden sich im ätherischen Jasmin- und Orangenblütenöl und im Steinkohlenteer. Ferner bilden sie sich beim Schmelzen von Alkalihydroxyden mit Eiweißstoffen, sowie bei deren Fäulnis und beim Kochen der Rübenzuckermelasse mit Basen. Aus Kot ist Indol, nebst den in diesem vorhandenen Skatol und Phenolen, durch Destillation mit Wasser abscheidbar.

Vier von der I. G. Farbenindustrie hergestellte Indolpräparate zog ich zur Behandlung bornakranker Versuchstiere mit heran. Ueber die Zusammensetzung und bisherige Anwendung der Mittel ist mir nichts bekannt.

7. Behandlung mit P 4790 (Höchst).

Dieses Präparat ist ein weißes, sehr leicht in Wasser lösliches Pulver mit neutraler Reaktion. Als Einzeldosis wurde von der Fabrik 1 mg pro kg Körpergewicht angegeben. Diese Menge wurde bei wiederholter intravenöser Injektion reaktionslos vertragen. Behandelt wurden 3 bornakranke Kaninchen in 2tägigen Abständen, 6 bzw. 11 mal. Zur Kontrolle blieben 3 Kaninchen unbehandelt (vgl. Tabelle II, 7).

Ergebnis: Bei der Behandlung mit dem Indolpräparat P 4790 (Höchst) war bei den behandelten Kaninchen im Vergleich zu den Kontrolltieren eine durchschnittliche Verlängerung der Krankheitsdauer um 10 Tage festzustellen. Eine Heilwirkung konnte jedoch nicht erzielt werden.

8. Behandlung mit P 4845 (Höchst).

Präparat P 4845 wurde von der herstellenden Firma als 10proz. wässerige Lösung zur Verfügung gestellt, deren Reaktion neutral war. Die Dosierung war dieselbe wie bei dem vorhergehenden Indolpräparat, nämlich 1 mg pro kg Körpergewicht intravenös. Behandelt wurden 3 bornakranke Kaninchen in 2tägigen Abständen, 5 blieben zur Kontrolle unbehandelt (vgl. Tabelle II, 8).

Ergebnis: Trotz 4 bis 6maliger Behandlung mit Präparat P 4845 konnte ein nennenswerter Erfolg nicht erzielt werden. Die behandelten Tiere überlebten die unbehandelten nur um wenige Tage.

9. Behandlung mit Präparat P 5015 (Höchst).

Indolpräparat P 5015 ist ein grauweißes Pulver, das sich nur in heißem Wasser löst. Die Reaktion der Lösung ist neutral. 10 mg intravenös und 100 mg subkutan pro kg Körpergewicht wurden in Vorversuchen bei mehrmaliger Anwendung von Kaninchen reaktionslos vertragen. Vier bornakranke Kaninchen wurden mit einer 1proz. Lösung des Präparates P 5015 in 2tägigen Abständen 3 bis 5 mal intravenös injiziert. Zur Kontrolle blieben 5 weitere kranke Kaninchen unbehandelt (vgl. Tabelle II, 9).

Ergebnis: Behandelte und unbehandelte Kaninchen starben etwa zur gleichen Zeit, ohne daß bei den behandelten Tieren irgendeine Wirkung zu beobachten war.

10. Behandlung mit Präparat P 5030 (Höchst).

Das grauweiße Präparat löst sich schlecht in heißem Wasser. Die Lösung hat eine schwach gelbliche Farbe und reagiert neutral. Beim Erkalten trübt sich die Flüssigkeit und fällt wieder aus.

Die Dosis tolerata ist 500 mg pro kg Körpergewicht subkutan und 50 mg intravenös. 1 ccm pro kg Kaninchen einer 5proz. Lösung wird gut vertragen. Behandelt wurden mit der 5proz. Lösung des Präparates P 5030 (Höchst) 4 bornakranke Kaninchen mehrmals in 2tägigen Abständen. 5 kranke Kaninchen blieben unbehandelt als Kontrolltiere (vgl. Tabelle II, 10).

Ergebnis: Das Indol-Präparat P 5030 (Höchst) übt keine Heilwirkung bei der Bornaschen Krankheit aus. Behandelte und unbehandelte Tiere starben gleichzeitig.

Von den 4 zur Anwendung gekommenen Indolpräparaten bewirkte das Präparat P 4070 (Höchst) eine Verlängerung der Krankheitsdauer um durchschnittlich 10 Tage. Die Präparate P 4845, 5015 und 5030 (Höchst) übten irgendeinen Einfluß bei den behandelten Versuchstieren nicht aus.

11. Behandlung mit Bayer 205 (Naganol).

Die Mitteilung von Christel (vgl. Einleitung) war die Veranlassung einer nochmaligen Prüfung dieses Präparates bei bornakranken Kaninchen. In den früher von Schaumburg (1929) im hiesigen Institut durchgeführten Versuchen war bei der damals angewandten Dosierung von 2 ccm einer 2½proz. Lösung eine Heilwirkung nicht erzielt worden. Da nach M. Mayer (1921) 2 ccm einer 10proz. Lösung, in Abständen von 4 Tagen verabreicht, wochenlang gut vertragen werden, wurde das Mittel in dieser gegenüber den früheren Versuchen bedeutend höheren Dosierung angewandt. Behandelt wurden 4 bornakranke Kaninchen mit je 2 ccm pro kg Körpergewicht einer 10proz. Lösung in 2tägigen Abständen. Fünf Kontrollkaninchen blieben unbehandelt (vgl. Tabelle II, 11).

Ergebnis: Die Naganolbehandlung führte zu einer geringen Verlängerung der Krankheitsdauer. Eine Heilwirkung konnte auch bei erhöhter Dosierung nicht erreicht werden.

12. Behandlung mit Tetrophan.

Pohl (1926) hat das Tetrophan in den Arzneischatz eingeführt. In seiner Wirkung steht es dem Strychnin sehr nahe und beeinflußt sowohl das zentrale wie das peripherische Nervensystem. Im Tierexperiment tritt ein Tetanus auf, der dem Strychnintetanus sehr ähnlich ist, sich aber von ihm durch eine

ungewöhnlich lange Dauer unterscheidet. Die Krämpfe treten auch nicht spontan ein, sondern erst dann, wenn das Tier zu kräftigen Bewegungen gezwungen wird.

Die Wirkung des Tetrophans beruht hauptsächlich auf einer Steigerung der Reflexe. Es kommen daher als Indikationsgebiet alle Schädigungen des Zentralnervensystems in Betracht, die mit einer Motilitätsstörung einhergehen.

Ueber gute Erfolge mit der Tetrophanbehandlung wird berichtet bei Tabes, bei Pseudotabes, Blasenstörungen, Myastenie, multipler Sklerose, Paralyse, Hemiplegien (Förster 1925, Friedländer 1927, Bonn 1926, Stark 1930, Laserson 1926).

Diese guten Erfolge in der Humanmedizin mit der Tetrophanbehandlung bei Erkrankungen des Zentralnervensystems gaben Anlaß, das Tetrophan auch zur Therapie der Bornaschen Krankheit, deren Krankheitsbild mit einem großen Teil der angeführten Erkrankungen gewisse Uebereinstimmung zeigt, zu verwenden.

Tetrophan ist Dihydronaphthacridinmesocarbonsäure, das der Formel $C_{18}H_{13}NO_2$ entspricht. Die Reaktion der Lösung ist schwach sauer. Die chemische Fabrik Riedel A. G.-Berlin stellt es gelöst in Ampullen und in Tablettenform her.

Als höchst verträgliche Dosis wurde in Vorversuchen bei Kaninchen 0,05 g pro kg Körpergewicht intramusculär ermittelt. Die Menge entspricht 1 ccm der Lösung in den gelieferten Ampullen. Bei höheren Dosen trat nach geringer Bewegung der Tiere schlagartig ein Strecktetanus aller 4 Extremitäten auf, der oft mehrere Tage anhielt. Für die Behandlung mit Tetrophan zog ich 5 Kaninchen heran. Je 1 ccm der Tetrophanlösung pro Kaninchen wurde in 2tägigen Abständen mehrmals injiziert (1 Tier 6 mal, 2 Tiere 11 mal, 1 Tier 12 mal, 1 Tier 14 mal) (vgl. Tabelle II, 12).

Ergebnis: Bei den mit Tetrophan behandelten Tieren dauerte die Krankheit 11 bis 26 Tage — durchschnittlich 21 Tage —. Sechs unbehandelte Kontrolltiere verendeten nach einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 6 Tagen. Die behandelten Tiere ließen nach jeder Injektion eine deutliche Besserung erkennen, sie magerten aber bis zum Skelett ab, da schon nach den ersten 6 bis 7 Krankheitstagen kaum noch Futter aufgenommen wurde. Das Allgemeinbefinden war aber bis kurz vor dem Verenden noch auffallend gut.

13. Behandlung mit Strychninlösung intravenös.

Der verhältnismäßig günstige Ausgang des Tetrophanversuches gab Veranlassung, das in seiner physiologischen Wirkung dem Tetrophan nahestehende Strychnin vergleichend heranzuziehen. Der Erfolg der intravenösen Behandlung mit einer 0,01proz. Strychninlösung war bei drei bornakranken Kaninchen jedoch so gering, daß kaum eine Wirkung gegenüber den unbehandelten Kontrolltieren zu verzeichnen war (vgl. Tabelle II, 13). Dieser Versuch deckt sich mit

dem von Ruffner, der den bornakranken Kaninchen die Strychninlösung subkutan injizierte, fast vollkommen.

Aehnliche Ergebnisse erzielte auch Ruffner mit den Strychninderivaten: Brucin, Harmin und Banisterin.

14. Behandlung mit Präparat P 4326 (Höchst).

Aus der Reihe der Strychnin- bzw. Tetrophanpräparate wurde noch ein weniger giftiger Körper, das Präparat P 4326 (Höchst) in den Versuch genommen. Das Präparat soll weder am Herzen, noch an den Gefäßen, noch am Gesamtkreislauf eine bemerkenswerte schädliche Wirkung entfalten. Auch an der Lunge, am Darm und am Uterus ist eine spezifische Wirkung nicht festzustellen. Für Versuchszwecke kann das Präparat unbedenklich als Ersatz für Strychnin, Tetrophan oder Harmin angewandt werden.

Die weißen Kristalle lösen sich leicht in kaltem Wasser. Die Lösung reagiert neutral.

Mit je 1 ccm einer 10proz. Lösung pro kg Körpergewicht wurden 4 Kaninchen in 3tägigen Abständen 6 bzw. 7 mal subkutan behandelt (vgl. Tabelle II, 14).

Ergebnis: Präparat P 4326 (Höchst) bewirkte eine Verlängerung der Krankheitsdauer. Während die 5 unbehandelten bornakranken Kontrollkaninchen nach einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 6 Tagen verendeten, betrug sie bei den mit P 4326 (Höchst) behandelten Tieren im Durchschnitt 17 Tage. Demnach wurde nahezu die günstige Wirkung wie mit dem Tetrophan erzielt.

c) Behandlung mit Borna-Immunserum.

Zwick, Seifried und Witte ist es gelungen, durch Immunserum das Virus der Bornaschen Krankheit soweit zu beeinflussen, daß das Virusserumgemisch für Kaninchen bei intracerebraler Injektion unschädlich war. Sie verimpften virushaltige Gehirnemulsion, die 18 bis 20 Stunden mit Bornaimmunserum bei Zimmer- oder Brutschranktemperatur in Berührung war, intracerebral an Kaninchen, ohne daß eine Erkrankung der geimpften Tiere eintrat, während die in derselben Weise mit Normalkaninchenserum behandelte Gehirnemulsion und die Emulsion ohne Serumzusatz ihre pathogene Wirkung nicht verloren hatte.

Da das Serum von Tieren, die gegen die Bornasche Krankheit immun sind, nachweislich spezifische Antikörper enthält, so lag es nahe, mit diesem spezifischen Serum noch weitere Heilversuche anzustellen, obwohl nach dem Bericht von Schmidt (1912) Versuche, kranke Pferde mit Immunserum (Serum geheilter Pferde) zu behandeln, einen Erfolg nicht zu verzeichnen hatten. Auch später von Zwick in dieser Richtung vorgenommene Versuche verliefen ergebnislos.

Als Immunserum wurde Serum von Kaninchen verwendet, die wöchentlich mehrere Monate lang mit 5 ccm einer frischen Gehirn-

emulsion von Borna-Kaninchen subkutan behandelt worden waren und sich gegenüber einer späteren intracerebralen Nachimpfung mit Bornavirus als immun erwiesen hatten. Die Seren wurden im Neutralitätsversuch geprüft und haben sich dabei als sehr wirksam erwiesen.

Zur Behandlung kamen 4 bornakranke Kaninchen, denen 3 ccm Immunserum intravenös schon beim Auftreten der ersten Krankheitserscheinungen und dann fortlaufend jeden zweiten Tag injiziert wurden. Zwei kranke Tiere blieben zur Kontrolle unbehandelt (vgl. Tabelle III, 1). Der Erfolg der Behandlung bestand in einer zeitlich beschränkten Besserung in dem Befinden der kranken Tiere. Eine Heilung wurde jedoch nicht erreicht.

In den folgenden Versuchen wurde die Dosis des Serums wesentlich erhöht und 5 ccm bzw. 10 ccm in 2tägigen Abständen bei bornakranken Kaninchen intravenös eingespritzt. Außer der schon im vorhergehenden festgestellten offensichtlichen Besserung im Befinden der Tiere trat auch eine Verlängerung der Krankheitsdauer um das Doppelte im Vergleich zu den unbehandelten Kontrolltieren ein (vgl. Tabelle III, 2).

Tabelle III.

Behandlungsversuche mit Immunserum.

Lfd. Nr.	Mittel	Dosierung pro kg Körpergewicht	Art der Einverleibung	Behandelte Tiere:			Unbehandelte Kontrolltiere:		
				Anzahl	Krankheitsdauer		Anzahl	Krankheitsdauer	
					Tage	Durchschnitt		Tage	Durchschnitt
1	Immunserum von Kaninchen I. Versuch	3 ccm pro Kaninchen	iv.	4	2–17	9	2	7	7
2	Immunserum von Kaninchen II. Versuch	5,0 ccm und 10,0 ccm	iv.	3	16–19	17	4	6–9	8
3	Immunserum von Kaninchen III. Versuch	0,5 bis 1 ccm pro Kaninchen	subdural	4	8–12	10	4	6–9	8
4	Immunserum von Kaninchen IV. Versuch	10,0 ccm pro Kaninchen	iv.	2	13–20	17	5	3–8	6
5	Immunserum von Pferden	10,0 ccm	iv.	2	13–20	17	5	3–8	6
6	Serum von Normal-Kaninchen	3,0 ccm pro Kaninchen	iv.	3	3–6	5	2	7	7

Auch bei der Anwendung eines noch hochwertigeren Serums, das von Kaninchen stammte, die wöchentlich 1 bis 2 mal mit je 5 ccm virulenter Gehirnemulsion von Bornakaninchen mehrere Jahre hindurch subkutan behandelt worden waren und sich gegenüber wiederholter intrazerebraler Nachimpfung als immun erwiesen hatten, war eine bessere Wirkung nicht zu erzielen (vgl. Tabelle III, 3).

Zum Vergleich wurde auch Serum von einem subkutan immunisierten Pferde verwendet, das sich bei wiederholter intrazerebraler Nachimpfung (12. XI. 30 und 3. VI. 31) mit Bornavirus als immun erwiesen hatte, während die nicht vorbehandelten Kontrollpferde der intrazerebralen Impfung erlagen (vgl. Tabelle III, 4).

Die Verabreichung des Serums an die Kaninchen geschah teils intravenös, teils, um es möglichst nahe und rasch an den Ort der entzündlichen Veränderungen heranzubringen, subdural (vgl. Tabelle III, 5).

Ergebnis der Behandlungsversuche mit Immunserum: In dem Befinden der mit Serum von Borna-Immuntieren behandelten Versuchstiere trat sowohl bei intravenöser als auch subduraler Anwendung eine vorübergehende, auf wenige Tage sich erstreckende Besserung ein, ohne daß aber eine Heilung erzielt werden konnte. Die Krankheitsdauer wurde um mehr als das Doppelte im Vergleich mit den gleichzeitig infizierten unbehandelten Kontrolltieren verlängert.

Zum Nachweis der spezifischen Wirkung des Immunserums wurden 3 bornakranke Kaninchen mit Normalkaninchenserum behandelt, jedoch ohne jeden Erfolg. Behandelte und unbehandelte Tiere starben in gleichen Zeitabständen (vgl. Tabelle III, 6).

d) Behandlung mit Organextrakten.

Wassermann und Takaki berichten über die tetanustoxinbindende Fähigkeit von Gehirnemulsionen im Mäuseversuch. Eine Steigerung des Muskeltonus nach Injektionen von Großhirnrindenemulsion beobachtete Haberland (1929) bei Fröschen. Zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems verwandte Gehrke (1929), allerdings mit geringem Erfolg, ein Präparat, das neben anderen Stoffen hauptsächlich aus „Substanzen des Zentralnervensystems" bestand. Der Erfolg war ein besserer, als Gehrke eine Kombination mit einer Strychninlösung vornahm.

Es lag nun nahe, entsprechende Versuche bei bornakranken Kaninchen vorzunehmen. (Zur leichteren Verabreichung wurde ein wässriger Gehirnextrakt verwendet.)

Behandlung mit Gehirnextrakten.

1. Zunächst kam ein Gehirnextrakt aus Pferdegehirn zur Anwendung und gleichzeitig — um festzustellen, ob vielleicht in dem

Gehirnextrakt von bornakranken Kaninchen besondere Stoffe vorhanden sind, die den Verlauf der Krankheit in günstigem Sinne beeinflussen können — ein aus Gehirnen bornakranker Kaninchen hergestellter Extrakt. Behandelt wurden je 2 bornakranke Kaninchen mit 3 cmm Extrakt subkutan in 2tägigen Abständen. Vier Tiere blieben zur Kontrolle unbehandelt (vgl. Tabelle IV, 1 u. 2).

Tabelle IV.

Behandlungsversuche mit Organextrakten.

Lfd. Nr.	Mittel	Dosierung pro kg Körpergewicht	Art der Einverleibung	Behandelte Tiere:			Unbehandelte Kontrolltiere:		
				Anzahl	Krankheitsdauer		Anzahl	Krankheitsdauer	
					Tage	Durchschnitt		Tage	Durchschnitt
1	Gehirnextrakt aus Pferdegehirnen	3,0 ccm	skt.	2	9–15	13	4	4–8	6
2	Gehirnextrakt aus Gehirnen bornakranker Kaninchen	3,0 ccm	skt.	2	9–15	13	4	4–8	6
3	Gehirnextrakt „Dessau“	5,0 ccm	iv.	4	16–21	19	5	6–13	10
4	Gehirnextrakt, prophylatische Anwendung	3,0 ccm	iv.	4	2–8	6	5	4–7	6
5	Herzextrakt	3,0 ccm	skt.	3	6–8	7	3	5–8	6
6	Igepon (Höchst)	1 ccm einer 1proz. Lösung	skt. u.iv.	4	14–17	15	5	10–13	12

2. Die angeblich sehr guten Heilerfolge von Wolters (1931) in der Praxis bei bornakranken Pferden und Schafen mit einem von dem bakteriologischen Institut der Anhaltschen Kreise in Dessau hergestellten Gehirnextrakt, gaben Veranlassung, auch diesen Extrakt zu prüfen. Vier kranke Bornakaninchen wurden mit 5 ccm Extrakt intravenös in 2tägigen Abständen behandelt (vgl. Tabelle IV, 3).

Ergebnis der Behandlungsversuche mit Gehirnextrakt: Durch die Behandlung mit Gehirnextrakt aus Pferdegehirnen, aus Gehirnen bornakranker Kaninchen und mit Extrakt aus fötalen Rindergehirnen konnte eine Verlängerung der Krankheitsdauer auf das Doppelte gegenüber den unbehandelten Kontrollen festgestellt werden. Eine Heilung gelang jedoch auf diese Weise nicht.

Auch die Behandlung infizierter Kaninchen mit Gehirnextrakt vor Ausbruch der Krankheit führte zu keinem Erfolg. Die behandelten Versuchstiere erkrankten und starben zu gleicher Zeit mit den unbehandelten Kontrolltieren (vgl. Tabelle IV, 4).

3. Behandlung mit Herzextrakt.

Dieser von der I. G. Farbenindustrie hergestellter Extrakt soll besonders lipoidreich sein und gegenüber dem Gehirnextrakt den Vorteil haben, daß er dauernd in kolloidaler Lösung haltbar ist und einen viel größeren Dispersitätsgrad aufweist.

Von der rötlichbraunen Flüssigkeit wurden 3 Kaninchen in 3tägigen Abständen je 3 ccm pro kg Körpergewicht injiziert, ohne daß eine Verlängerung der Krankheitsdauer zu bemerken war. Behandelte und unbehandelte Tiere zeigten in dem Krankheitsverlauf keinen Unterschied (vgl. Tabelle IV, 5).

4. Behandlung mit „Igepon" (Höchst).

Von der I. G. Farbenindustrie wurde das Igepon, ein Präparat, das vermöge seiner größeren Oberflächenaktivität eine noch größere Wirkung als Gehirnextrakt versprach, zur Verfügung gestellt.

Das leicht rosa aussehende Pulver löst sich in heißem Wasser gut. Die Reaktion der stark schäumenden Lösung ist schwach sauer.

Die Dosierung betrug 1 ccm einer 1 proz. Lösung pro kg Körpergewicht bei subkutaner und intravenöser Anwendung. Vier kranke Kaninchen wurden mit dieser Menge intravenös und subkutan in 3tägigen Abständen behandelt (vgl. Tabelle IV, 6). Fünf Kontrollkaninchen blieben unbehandelt.

Ergebnis: Das Präparat zeigte nur eine geringe Verlängerung der Krankheitsdauer und reicht somit nicht an die Wirkung des Gehirnextraktes heran.

e) Kombinierte Behandlung mit Organpräparaten und chemischen Mitteln.

In den angestellten Versuchen konnte mit spezifischem Immun-Serum, mit Gehirnextrakten, mit Tetrophan und verschiedenen anderen Präparaten (Strychnin, Bayer 205, Indolpräparat P 4790-Höchst) eine zeitlich beschränkte Besserung in dem Befinden der kranken Versuchstiere und eine Verlängerung der Krankheitsdauer erzielt werden. Um die Ergebnisse der Einzelanwendung der Präparate noch zu verbessern und möglichst eine Heilung zu erzielen, wurden Versuche angestellt, bei denen verschiedene Mittel gleichzeitig bei kranken Kaninchen Verwendung fanden.

1. Behandlung mit Immunserum zusammen mit Strychnin.

Da das Strychnin eine besondere Affinität zu dem Zentralnervensystem besitzt, wurde eine kombinierte Behandlung mit dem wirksamsten Immunserum (vgl. Tabelle Nr. III) und einer 0,01 proz. Strychninlösung in mehreren Versuchen vorgenommen.

In dem 1. Versuch wurde das Immunserum intravenös und die Strychninlösung subkutan verabfolgt. Da es sich in einem anderen Versuche (vgl. S. 19) ergeben hatte, daß eine 0,01 proz. Strychninlösung reaktionslos intravenös vertragen wurde, kam in dem zweiten Versuch Immunserum und Strychninlösung gemischt intravenös zur Anwendung. Behandelt wurden 4 bzw. 3 kranke Kaninchen in 2tägigen Abständen (vgl. Tabelle V, 1, 2).

Ergebnis: Bei der kombinierten Serum-Strychninbehandlung war eine wesentliche Verlängerung der Krankheitsdauer festzustellen, die in einem Falle sogar bis zu 31 Tagen betrug. In dem Befinden der Tiere trat während der Behandlung eine sichtbare Besserung ein. Heilung konnte jedoch nicht erzielt werden.

2. Behandlung mit Immunserum zusammen mit Gehirnextrakt.

Da die Behandlung bornakranker Kaninchen mit Gehirnextrakt zu denselben Ergebnissen wie die Immunserumbehandlung geführt hatte, kombinierte ich beide Mittel und wandte sie in 2tägigen Abständen bei 3 bornakranken Kaninchen an (vgl. Tabelle V, 3).

Ergebnis: Die Krankheitsdauer der auf diese Art behandelten Versuchstiere konnte erheblich verlängert werden. Während die unbehandelten Kontrollkaninchen schon durchschnittlich nach 6 Tagen verendeten, betrug bei den behandelten Tieren die durchschnittliche Krankheitsdauer 16 Tage. Eine Heilung gelang indessen nicht.

3. Behandlung mit Gehirnextrakt zusammen mit Strychnin und Tetrophan.

Gehrke (1929) verabreichte in seinen weiteren Versuchen zur Erregung des geschädigten Nervensystems neben der Nervensubstanz noch als Reizmittel Strychnin, um die Wirkung des Organpräparates zu erhöhen und konnte auch bei allen Patienten eine deutliche Beeinflussung und Besserung des Krankheitszustandes wahrnehmen.

Da bei Tetrophanbehandlung die Krankheitsdauer auf das Dreifache verlängert und auch eine beachtenswerte Besserung in dem Befinden der Tiere beobachtet wurde, kam in den folgenden Versuchen Tetrophan zusammen mit Gehirnextrakt einerseits und Strychnin zusammen mit Gehirnextrakt andererseits zur Anwendung.

In beiden Versuchen wurden je 4 Kaninchen behandelt. Fünf bzw. 6 Tiere blieben als Kontrollkaninchen unbehandelt.

Die Tiere wurden in dem einen Versuch alle 2 Tage mit 1 ccm Tetrophanlösung intramuskulär und 3 ccm Gehirnextrakt subkutan (pro kg Körpergewicht) behandelt (vgl. Tabelle V, 4). In dem zweiten Versuch wurden alle 3 Tage 5 ccm Gehirnextrakt intravenös und 1 ccm einer 0,01 proz. Strychninlösung verabreicht (vgl. Tabelle V, 5).

Ergebnis: Gehirnextrakt zusammen mit Strychnin und Gehirnextrakt zusammen mit Tetrophan bewirkten nur eine wesentliche Verlängerung der Krankheitsdauer — durchschnittlich 25 bzw. 20 Tage — ohne eine Heilung herbeiführen zu können.

4. Behandlung mit Gehirnextrakt zusammen mit Immunserum und Strychnin.

In den vorhergehenden Versuchen wurde bei einer Behandlung mit Immunserum zusammen mit Strychnin, Immunserum zusammen mit Gehirnextrakt und auch bei einer Behandlung mit Gehirnextrakt und Strychnin die Krankheitsdauer um ein Mehrfaches verlängert. Naheliegend war, diese 3 Mittel nun simultan anzuwenden.

Fünf bornakranke Kaninchen wurden mit Immunserum intravenös und Gehirnextrakt und Strychninlösung subkutan in 2tägigen Abständen behandelt. Drei Kaninchen blieben unbehandelt als Kontrolltiere (vgl. Tabelle V, 6).

Ergebnis: Der Erfolg der Behandlung war wesentlich geringer als der bei der Kombination von nur 2 dieser Mittel. Die Krankheitsdauer der behandelten Kaninchen war nur um wenige Tage gegenüber den unbehandelten Kontrolltieren verlängert.

5. Behandlung mit Immunserum zusammen mit Bayer 205.

Um die mit dem Präparat Bayer 205 bei bornakranken Kaninchen hervorgerufene Wirkung gegebenenfalls noch verbessern zu können, wurden nochmals 4 kranke Kaninchen mit Bayer 205 und Immunserum intravenös in 2tägigen Abständen behandelt (vgl. Tabelle V, 7), ohne jedoch ein wesentlich anderes Ergebnis wie bei Anwendung von Bayer 205 ohne Serum zu zeigen.

6. Behandlung mit Igepon zusammen mit Immunserum und Strychnin.

Um die Wirkung des Igepon in Verbindung mit anderen Präparaten auf bornakranke Kaninchen festzustellen, wurde es nochmals mit Bornaimmunserum und mit Strychninlösung in den Versuch genommen. Ich behandelte auf diese Weise je 4 kranke Kaninchen in beiden Versuchen und ließ 5 als Kontrolltiere unbehandelt.

Tabelle V.

Behandlungsversuche

mit Organpräparaten zusammen mit chemischen Mitteln.

Lfd. Nr.	Mittel	Dosierung pro kg Körpergewicht	Art der Einverleibung	Behandelte Tiere:			Unbehandelte Kontrolltiere:		
				Anzahl	Krankheitsdauer Tage	Krankheitsdauer Durchschnitt	Anzahl	Krankheitsdauer Tage	Krankheitsdauer Durchschnitt
1	Immunserum zusammen mit Strychnin	2,0 ccm Serum und 1,0 ccm einer 0,01 proz. Strychninlösung	iv. skt.	4	13–28	20	2	5–7	6
2	Immunserum mit Strychnin	5,0 ccm Serum und 1,0 ccm einer 0,01proz. Strychninlösung gemischt	iv.	3	8–31	18	4	6–9	8
3	Immunserum mit Gehirnextrakt	2,5 ccm Serum und 2,0 ccm Gehirnextrakt	skt. iv.	3	12–22	16	2	5–7	6
4	Gehirnextrakt mit Strychnin	5,0 ccm Gehirnextrakt, 1 ccm einer 0,01 proz. Strychninlösung	iv. skt.	4	23–27	25	5	5–10	8
5	Gehirnextrakt mit Tetrophan	3,0 ccm Gehirnextrakt und 0,05 g Tetrophan	skt. im.	4	10–28	20	6	4–8	6
6	Immunserum mit Gehirnextrakt und Strychnin	3,0 ccm Serum 2,0 ccm Gehirnextr. 1,0ccmeiner0,01proz. Strychninlösung	iv. skt.	5	7–11	9	3	6	6
7	Immunserum mit Bayer 205 (Naganol)	5,0 ccm Serum und 2,0 ccm einer 10 proz. Naganollösung	iv.	4	13–21	18	5	5–8	7
8	Immunserum mit „Igepon" (Höchst)	5,0 ccm Serum und 1,0 ccm einer 2 proz. Igeponlösung	iv. skt.	4	10–16	12	5	7–10	9
9	„Igepon" (Höchst) mit Strychnin	1,0 ccm einer 2 proz. Lösung und 1,0 ccm einer 0,01 proz. Strychninlösung	skt.	4	9–18	14	5	7–10	9
10	Gehirnextrakt mit Indolpräparat P 4790 (Höchst)	2,5 ccm Gehirnextrakt u. 1,5 ccm einer 1‰igen Lösung von P 4790	skt. iv.	4	11–20	14	3	4–8	6

Von Igepon wurde 1 ccm einer 1proz. Lösung pro kg Körpergewicht subkutan verabreicht, von dem Immunserum 5 ccm intravenös injiziert (vgl. Tabelle V, 8).

Ergebnis: Außer einer geringen Verlängerung der Krankheitsdauer konnten keine Sonderheiten beobachtet werden.

Die Dosierung des Igepon in dem zweiten Versuch war dieselbe, ebenso wurde die 0,01proz. Strychninlösung, wie in allen anderen Versuchen, mit 1 ccm pro kg Körpergewicht alle 2 Tage verabreicht (vgl. Tabelle V, 9).

Ergebnis: Igepon zusammen mit Strychnin erreichte nicht die Wirkung wie die gekoppelte Anwendung von Gehirnextrakt und Strychnin. Während eine durchschnittliche Krankheitsdauer von 25 Tagen bei der Gehirnextrakt-Strychninbehandlung zu verzeichnen war, hat sich bei der Igepon-Strychninbehandlung nur eine solche von 14 Tagen ergeben.

7. Behandlung mit Gehirnextrakt zusammen mit Indolpräparat P 4790 (Höchst).

Mit Indolpräparat P 4790 (Höchst) wurde bei der Behandlung bornakranker Kaninchen eine deutliche Besserung im Krankheitsverlauf und auch eine Krankheitsverlängerung ermittelt. Im folgenden Versuch beabsichtigte ich die Wirkung durch die kombinierte Anwendung mit Gehirnextrakt zu verbessern.

Bei 4 bornakranken Kaninchen wurden 1,5 ccm einer $1^0/_{00}$ Lösung von P 4790 intravenös und 2,5 ccm Gehirnextrakt subkutan pro kg Körpergewicht in 2tägigen Abständen injiziert (vgl. Tabelle V, 10).

Ergebnis: Mit der kombinierten Behandlung von Gehirnextrakt und P 4790 konnte eine größere Wirkung nicht erzielt werden, wie durch die Behandlung mit Präparat P 4790 (Höchst) allein. Sämtliche behandelten und unbehandelten Tiere verendeten an Bornascher Krankheit.

f) Behandlung mit Formaldehyd abspaltenden Mitteln.

Aus den histologischen Untersuchungen von Seifried und Spatz (1930) geht hervor, daß die entzündlichen Veränderungen im Gehirn bornakranker Tiere ihren Sitz in den von der Zerebrospinalflüssigkeit umspülten Gehirnabschnitten haben, während die zentral gelegenen Teile und die Konvexität der Hemisphären fast völlig frei von solchen entzündlichen Erscheinungen sind. Es ist also anzunehmen, daß das Virus durch den Liquor weiterverbreitet wird und in den Liquor übergetretene Medikamente von hier aus in die namentlich betroffenen Gehirnabschnitte gelangen.

Im allgemeinen leistet die „Blutliquorschranke" dem Eindringen von Immunkörpern und Heilmitteln aus dem Blut in den Liquor Widerstand.

Eine gewisse Verbindung von Liquor und Blut muß aber dennoch vorhanden sein, weil eine Anzahl chemischer Körper diese Schranke durchbricht und sich nach Injektion in die Blutbahn auch im Liquor nachweisen läßt. Eines dieser Mittel, das nach seiner Anwendung — wenn auch nicht regelmäßig — im Liquor nachzuweisen ist (Crohn 1923), ist das Hexamethylentetramin oder Urotropin, dessen Wirkung auf Formaldehydabspaltung in der Körperflüssigkeit beruht und sehr oft zur Behandlung der menschlichen Encephalitis und Poliomyelitis wie auch zur Behandlung der Bornaschen Krankheit der Pferde herangezogen wurde. Teils waren die Versuche erfolgreich, teils waren aber ungünstige Ergebnisse zu verzeichnen (vgl. Einleitung).

In den folgenden Versuchen wurden 3 Hexamethylentetraminpräparate (Meninganol, Mirion und Amphotropin) bei bornakranken Kaninchen benutzt.

1. Behandlung mit Meninganol (Atarost).

Auf Veranlassung von Arieß (1932) hat die Allgemeine Tierarzneimittelfabrik Rostock „Atarost" das Präparat „Meninganol" hergestellt, das neben Hexamethylentetramin Strontium jodatum, Kalziumglycerophosphat, Sacch. Uvarum, Jod und Digitalis enthält. Die Wirkung des Urotropins soll durch die tonisierenden Komponenten Jod, Strontium, Digitalis und Phosphor verstärkt werden. Nach Angaben von Arieß soll es ziemlich rasch in den Liquor übergehen.

Von der klaren, gelben, stark alkalisch reagierenden Flüssigkeit werden von Kaninchen 5 ccm intravenös gut vertragen. Diese Menge wurde bei der Behandlung von 3 kranken Kaninchen alle 2 Tage angewandt. Vier Kontrollkaninchen blieben unbehandelt (vgl. Tabelle VI, 1).

Ergebnis: Durch die Behandlung mit Meninganol war eine Beeinflussung der Krankheit nicht festzustellen.

2. Behandlung mit „Mirion".

Mirion wird von der „Alpinen Chemischen A. G. Kufstein-Austria" hergestellt und ist chemisch: Hexamethylentetramindijoditgelatinat mit 2% Jodgehalt. Das Präparat findet Anwendung bei schweren Infektionskrankheiten und soll neben der Hexamethylentetramin – eine ausgezeichnete Jodwirkung zeigen.

In 2 Versuchen wurden je 4 Kaninchen mit 1,5 ccm Mirion pro kg Körpergewicht alle 2 Tage intramuskulär behandelt, während je 5 Kaninchen als Kontroiltiere unbehandelt blieben (vgl. Tabelle VI, 2 und 3).

Ergebnis: In beiden getrennten Versuchen wurde die Krankheitsdauer der behandelten Tiere wesentlich verlängert. Sie betrug im Durchschnitt 26 bzw. 23 Tage bei den behandelten und 6 bzw. 7 Tage bei den unbehandelten Tieren. Eine Heilwirkung konnte aber mit Mirion nicht herbeigeführt werden.

3. Behandlung mit Amphotropinlösung (Höchst).

Amphotropin, ein Hexamethylentetramin-Kampferpräparat der I. G. Farbenindustrie, soll eine besonders ausgeprägte Urotropinwirkung besitzen

und sehr gut verträglich sein. Selbst die tägliche intravenöse Verabreichung von 5 ccm wird wochenlang, ohne Gesundheitsschäden auszulösen, vertragen.

Vier bornakranke Kaninchen wurden pro kg Körpergewicht mit 2 ccm der fertigen Amphotropinlösung in 3tägigen Abständen behandelt. Fünf gleichzeitig infizierte erkrankte Kaninchen dienten als Kontrolltiere (vgl. Tabelle VI, 4).

Ergebnis: Die mit Amphotropinlösung (Höchst) behandelten bornakranken Kaninchen hatten eine durchschnittliche Krankheitsdauer von 24 Tagen aufzuweisen. Die unbehandelten Kontrolltiere verendeten nach durchschnittlich 6 Tagen.

In einem zweiten Versuch wurde die Dosis auf 3 ccm pro kg Körpergewicht erhöht (vgl. Tabelle VI, 5).

Der Erfolg der Behandlung blieb aber der gleiche. Auch in diesem Versuche wurde eine Heilung nicht erreicht.

Naheliegend war es nun, die Präparate Amphotropin und Mirion, bei denen in wiederholten Versuchen eine offensichtliche Wirkung vorhanden war, mit anderen Mitteln, die in früheren Versuchen sich ebenfalls als wirksam erwiesen hatten, gleichzeitig zu verwenden.

4. Behandlung mit Mirion zusammen mit Immunserum.

Bei 4 bornakranken Kaninchen wurde pro kg Körpergewicht 1,5 ccm Mirion und pro Tier 5,0 ccm Serum intravenös in 3tägigen Abständen injiziert. Fünf unbehandelte Kaninchen dienten als Kontrollen (vgl. Tabelle VI, 6).

Ergebnis: Mit der gleichzeitigen Behandlung von Mirion und Immunserum wurde ein anderes Ergebnis wie bei der alleinigen Verabreichung von Mirion nicht erzielt. Die behandelten Tiere verendeten nach einer Krankheitsdauer von 23 Tagen. Die unbehandelten Kontrolltiere dagegen schon nach durchschnittlich 8 Tagen.

5. Behandlung mit Hexamethylentetramin zusammen mit Immunserum.

Eine gleichzeitig eingeleitete Behandlung an 3 kranken Kaninchen mit 4 ccm einer 40proz. Urotropinlösung und 4 ccm Immunserum, intravenös in 2tägigen Abständen verabreicht, führte zu keinem Erfolg. Behandelte und unbehandelte Tiere starben gleichzeitig (vgl. Tabelle VI, 7). Dieses Ergebnis deckt sich mit den von Zwick durchgeführten Versuchen.

6. Behandlung mit Amphotropinlösung zusammen mit Strychnin.

In einem weiteren Versuche wurden 4 bornakranke Kaninchen pro kg Körpergewicht 3 ccm Amphotropinlösung und 1 ccm einer

Tabelle VI.

Behandlungsversuche mit Formaldehyd abspaltenden Mitteln.

Lfd. Nr.	Mittel	Dosierung pro kg Körpergewicht	Art der Einverleibung	Behandelte Tiere:			Unbehandelte Kontrolltiere:		
				Anzahl	Krankheitsdauer Tage	Krankheitsdauer Durchschnitt	Anzahl	Krankheitsdauer Tage	Krankheitsdauer Durchschnitt
1	Meninganol „Atarost"	5,0 ccm pro Tier	iv.	3	8–14	12	4	8–11	10
2	Mirion	1,5 ccm der fertigen Lösung	iv.	4	24–27	26	5	4–6	6
3	Mirion	desgl.	iv.	4	22–25	23	5	6–8	7
4	Amphotropin (Höchst)	2,0 ccm der fertigen Lösung	iv.	4	22–25	24	5	5–8	6
5	Amphotropin (Höchst)	3,0 ccm der fertigen Lösung	iv.	4	17–22	20	5	7–8	7
6	Mirion zusammen mit Immunserum	1,5 ccm Mirion und 5,0 ccm Serum	iv.	4	23–25	23	5	6–9	8
7	Urotropin zusammen mit Immunserum	4,0 ccm einer 40 proz. Urotropinlösung und 4,0 ccm Serum	iv.	3	6–11	8	5	5–8	7
8	Amphotropin zusammen mit Strychnin	3,0 ccm Amphotropinlösung und 1 ccm einer 0,01proz Strychninlösung	iv. skt.	4	18–24	22	5	6–8	7
9	Urotropin zusammen mit Strychnin	5,0 ccm einer 40proz. Urotropinlösung und 1,0 ccm einer 0,01 proz. Strychninlösung gemischt	iv.	4	6–11	8	5	4–8	6

0,01 proz. Strychninlösung intravenös bzw. intramuskulär injiziert. Fünf unbehandelte Kaninchen dienten als Kontrolltiere (vgl. Tabelle VI, 8).

Ergebnis: Auch die Behandlung mit Amphotropin zusammen mit Strychnin hatte dasselbe Ergebnis wie die alleinige Amphotropininjektion. Bei den behandelten Tieren wies die Krankheit eine Durchschnittsdauer von 22 Tagen auf, bei den unbehandelten Kontrollkaninchen dagegen nur 7 Tage.

7. Behandlung mit Hexamethylentretaminlösung zusammen mit Strychnin.

Ein Behandlungsversuch mit Urotropinlösung und Strychnin hatte ein vollkommen negatives Ergebnis. Vier bornakranke Kaninchen wurden in 2tägigen Abständen mit 5 ccm einer 40proz. Urotropinlösung und 1 ccm einer 0,01proz. Strychninlösung intravenös behandelt und verendeten, ohne daß irgendeine Sonderheit während des Krankheitsverlaufes bemerkt wurde, gleichzeitig mit den 5 unbehandelten Kontrolltieren (vgl. Tabelle VI, 9).

g) Behandlungsversuche mit Urotropin und Strychnin nach Vorbehandlung mit primärem Natriumphosphat (NaH_2PO_4).

Sherif (1930) konnte Formaldehyd nach Injektion einer Urotropinlösung in der Glaskörperflüssigkeit des Auges und im Liquor cerebrospinalis bei Kaninchen nicht nachweisen. Er nahm an, daß die normale P_h-Zahl dieser Körperflüssigkeiten eine nicht genügend saure Reaktion zeigt. Nach intravenöser Verabreichung von großen Mengen (90 bis 130 ccm) einer 1proz. Lösung von primärem Natriumphosphat konnte der P_h-Gehalt der Augenkammerflüssigkeit von 7,5 auf 6,75 herabgesetzt werden. Eine Stunde nach der Natriumphosphatinjektion wurde dann eine frisch hergestellte Urotropinlösung injiziert. Der Nachweis von freiem Formaldehyd gelang nun einwandfrei in dem Liquor cerebrospinalis und im Kammerwasser. Bei den Versuchen ergab sich, daß, um die Formaldehydspaltung hervorzurufen, die Dosierung des Natriumphosphates nicht niedriger sein durfte als 0,25 g pro kg Körpergewicht und die Stärke der Lösung 2% nicht übersteigen durfte. Es konnte dann noch bei einer Dosis von 0,05 g Urotropin pro kg Körpergewicht freies Formaldehyd in den Flüssigkeiten nachgewiesen werden.

Da nach diesen Angaben von Sherif (1930) anzunehmen war, daß die Vorbehandlung mit primärem Natriumphosphat die Wasserstoffionenkonzentration derart beeinflußt, daß die Formaldehydabspaltung begünstigt wird, wurde auch diese Art der Vorbehandlung vor der Anwendung verschiedener Mittel (Urotropin; Strychnin; Urotropin und Strychnin) ausgeführt.

Die Versuche gestalteten sich sehr schwierig, da sehr große Mengen der Natriumphosphatlösung injiziert werden mußten, die von den behandelten Kaninchen oft schlecht vertragen wurden.

Um die Wirkung des primären Natriumphosphates bei alleiniger Anwendung zu prüfen, wurden je 3 kranken Kaninchen 15 bzw. 25 ccm einer 2proz. Natriumphosphatlösung in 4tägigen Abständen langsam mit Unterbrechungen intravenös injiziert, ohne daß sich gegenüber den 4 unbehandelten Kontrolltieren in dem Krankheitsverlauf ein Unterschied feststellen ließ (vgl. Tabelle VII, 1).

In einem zweiten Versuch wurden entsprechend den Vorschriften von Sherif 3 bornakranke Kaninchen pro kg Körpergewicht 15 ccm einer 2proz. Lösung von primärem Natriumphosphat langsam intravenös injiziert. Eine Stunde später erhielten die Tiere 5 ccm einer 40proz. Urotropinlösung ebenfalls intravenös. Die Injektionen erfolg-

Tabelle VII.

Behandlungsversuche mit Urotropin und Strychnin nach Vorbehandlung mit primärem Natriumphosphat (NaH_2PO_4). Methode nach Sherif.

Lfd. Nr.	Mittel	Dosierung pro kg Körpergewicht	Art der Einverleibung	Behandelte Tiere:			Unbehandelte Kontrolltiere:		
				Anzahl	Krankheitsdauer Tage	Krankheitsdauer Durchschnitt	Anzahl	Krankheitsdauer Tage	Krankheitsdauer Durchschnitt
1	Primäres Natriumphosphat	15,0 bzw. 25,0 ccm einer 2 proz. Lösung pro Tier in mehrstündig. Zwischenräumen	iv.	6	9–14	11	4	6–11	8
2	Natriumphosphat zusammen mit Urotropin	15,0 ccm einer 2 proz. Lösung und 1 Stunde später 5,0 ccm einer 40 proz. Urotropinlösung	iv.	3	14–17	11	4	5–10	7
3	Natriumphosphat zusammen mit Urotropin und Strychnin	15,0 ccm einer 2 proz. Lösung, 1 Stunde später 5,0 ccm einer 40proz. Urotropinlösung und 2,0 ccm einer 0,01 proz. Strychninlösung	iv. iv. skt.	6	4–21	14	5	5–7	7
4	Natriumphosphat und Strychnin	15,0 ccm einer 2 proz. Lösung und 1 Stunde später 2,0 ccm einer 0,01 proz. Strychninlösung	iv. im.	3	12–15	13	4	5–10	7

ten in Abständen von 3 bis 4 Tagen. Das Ergebnis dieses Versuches war wenig befriedigend. Die derart behandelten Kaninchen überlebten die 4 unbehandelten Kontrolltiere nur um wenige Tage (vgl. Tabelle VII, 2).

Zur Ausübung eines Reizes auf das Zentralnervensystem wurden bei derselben Anordnung wie in dem vorhergehenden Versuche gleichzeitig noch bei 6 bornakranken Kaninchen 2 ccm einer 0,01 proz. Strychninlösung subkutan verabfolgt (vgl. Tabelle VII, 3). Auch bei dieser Versuchsanordnung wurde ein anderes Ergebnis nicht erreicht. Die Kranheitsdauer der behandelten Tiere wurde um das Doppelte

verlängert. Die unbehandelten 5 Kontrollkaninchen verendeten nach einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von 7 Tagen, während sie bei den behandelten Tieren im Durchschnitt 14 Tage betrug.

Zur Kontrolle der Urotropinwirkung wurden in einem weiteren Versuch 3 kranke Kaninchen nur mit 15 ccm der 2proz. Natriumphosphatlösung und eine Stunde später mit 2 ccm einer 0,01proz. Strychninlösung behandelt. Auch dieser Versuch endete mit demselben negativen Ergebnis (vgl. Tabelle VII, 4).

Die Vorbehandlung mit einer primären Natriumphosphatlösung und nachfolgenden Urotropin- und Strychnininjektionen war nicht imstande, bei bornakranken Kaninchen heilend zu wirken.

Zusammenfassung der Versuchsergebnisse.

Die durch die angestellten therapeutischen Versuche erzielten Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. Bei den von der I. G. Farbenindustrie zur Verfügung gestellten chemischen Mitteln anorganischer Natur: Ammoniumpräparat P 4338, Arsenpräparat P 4779, Goldpräparat P 2949, Cadmiumpräparat P 5382 und Präparat 4521 und bei Dijozol pro injectione (Trommsdorff) konnte in den angestellten Behandlungsversuchen bei künstlich mit Bornavirus infizierten Kaninchen irgendeine günstige Wirkung nicht beobachtet werden.

2. Behandlungsversuche mit chemischen Mitteln organischer Herkunft aus der Gruppe der Thiazole, den Präparaten P 4522, 4712 und 4864 (Höchst), dem Chinolinpräparat P 2527 b (Höchst) und mit den gekoppelten Thiazol-Chinolinpräparaten P 5363 und 4193 (Höchst) führten ebenfalls zu keinem Erfolg.

Von den 4 zur Anwendung gekommenen Präparaten aus der Indolgruppe bewirkte allein das Präparat P 4070 (Höchst) eine Verlängerung der Krankheitsdauer um durchschnittlich 10 Tage. Die anderen Indolpräparate P 4845, 5015 und 5030 (Höchst) übten irgendeinen günstigen Einfluß bei den behandelten Versuchstieren nicht aus. Ebenso versagte die Behandlung mit Bayer 205 (Naganol). Mit Tetrophan (Riedel A.G.) und dem kombinierten Strychnin-Tetrophanpräparat P 4326 (Höchst) wurde die Krankheitsdauer der behandelten Kaninchen im Durchschnitt auf das Dreifache verlängert, während Strychnin diese Wirkung nicht verzeichnen konnte.

3. Nach Injektion von großen Dosen Immunserum — gewonnen von immunisierten Kaninchen und Pferden — wurde eine Besserung im Befinden der bornakranken Tiere und eine Verlängerung der

Krankheitsdauer um mehr als das Doppelte beobachtet. Ein Behandlungsversuch mit Serum von normalen, gesunden Kaninchen hatte dieses Ergebnis nicht.

4. Die mit Extrakten aus Pferdegehirnen, aus fötalen Rindergehirnen und Gehirnen bornakranker Kaninchen behandelten Versuchstiere blieben doppelt so lange als die unbehandelten Kontrolltiere am Leben.

Die Anwendung von Herzextrakt und „Igepon" (Höchst) führte nicht zu einer Beeinflussung des Krankheitsbildes im günstigen Sinne.

5. Die zur Steigerung der Ergebnisse der Einzelbehandlung vorgenommene gleichzeitige Anwendung von Immunserum zusammen mit Strychnin, von Immunserum in Verbindung mit Gehirnextrakt, von Gehirnextrakt zusammen mit Strychnin und von Gehirnextrakt kombiniert mit Tetrophan verlängerten die Krankheitsdauer der behandelten Versuchstiere um das Dreifache im Vergleich zu den unbehandelten Kontrolltieren.

Immunserum zusammen mit Bayer 205 und Gehirnextrakt mit Indolpräparat P 4790 (Höchst) verdoppelten die Krankheitsdauer, während Immunserum mit Gehirnextrakt und Strychnin, Immunserum mit „Igepon" (Höchst) und „Igepon" mit Strychnin eine wesentliche Beeinflussung des Krankheitsbildes und der Dauer nicht bemerken ließen.

6. In wiederholten Versuchen wurde bei den Formaldehyd abspaltenden Hexamethylentetraminpräparaten „Mirion" (Alpine chemische A.G. Kufstein) und Amphotropin (Höchst) die Krankheitsdauer um das Drei- und Vierfache verlängert. Ebenso bei kombinierter Anwendung von Mirion zusammen mit Immunserum und mit Amphotropin zusammen mit Strychnin.

Urotropin in Verbindung mit Immunserum und Urotropin zusammen mit Strychnin und auch die Behandlung mit „Meninganol"-Atarost ließen eine Wirkung nicht erkennen.

7. Die nach der Methode Sherif angestellten Versuche zeigen, daß der Natriumphosphatanwendung allein eine Wirkung nicht zukommt. Auch die Kombination von primärem Natriumphosphat mit Urotropin brachte keinen wesentlich besseren Erfolg als die Urotropinbehandlung allein. Dagegen wurde durch die Kombination: primäres Natriumphosphat + Urotropin + Strychnin die Krankheitsdauer auf das Doppelte verlängert, d. h. eine Wirkung erzielt, die mit den einzelnen Präparaten nicht erreicht wurde.

Abschließend läßt sich feststellen, daß eine Heilung bornakranker Kaninchen nicht gelungen ist, jedoch mit verschiedenen Mitteln (Immunserum, Gehirnextrakt, Tetrophan, Strychnin, Tetrophan-

präparat P 4326 (Höchst), „Mirion" und „Amphotropin") eine Beeinflussung der Krankheit zustande kam, die sich in einer Verlängerung der Krankheitsdauer bemerkbar machte.

Ob diese Verlängerung sich auf die spezifische Wirkung der angewandten Mittel zurückführen läßt oder ob etwa bei der Behandlung mit Immunserum und Gehirnextrakten die Zufuhr von Eiweiß durch diese Substanzen eine künstliche Ernährung der Versuchstiere und so eine Verlängerung der Krankheitsdauer bedingte, muß dahingestellt bleiben.

Schlußsätze.

An künstlich mit Bornavirus intrazerebral infizierten Kaninchen wurden Behandlungsversuche durchgeführt.

Mit den zur Anwendung gekommenen chemischen Mitteln anorganischer Natur wurde eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes nicht festgestellt.

Ebenso versagten eine Reihe chemischer Mittel organischer Herkunft.

Mit Tetrophan, Tetrophan-Strychninpräparat P 4326 (Höchst) und mit Indolpräparat P 4790 (Höchst) wurde die Krankheitsdauer um ein Mehrfaches verlängert.

Eine erhebliche Verlängerung der Krankheitsdauer wurde auch mit Serum immunisierter Tiere und mit Gehirnextrakten erreicht.

Eine kombinierte Behandlung mit Organextrakten, Immunserum und chemischen Mitteln rief ebenfalls eine bemerkenswerte Krankheitsverlängerung hervor.

In wiederholten Versuchen wurde nach Anwendung der Hexamethylentetraminpräparate „Mirion" und „Amphotropin" eine Verlängerung der Krankheitsdauer auf das Drei- und Vierfache beobachtet.

Behandlungsversuche nach der Methode von Sherif führten nicht zu einem brauchbaren Ergebnis.

Eine Heilung der behandelten Versuchstiere gelang in keinem Falle bei den sehr zahlreichen therapeutischen Versuchen.

Am Schluß meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht Herrn Prof. Dr. Zwick, Direktor des Veterinärhygienischen und Tierseuchen-Instituts, für die Ueberlassung dieses Themas und seine jederzeit liebenswürdige Unterstützung meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Gleichzeitig danke ich Herrn Privatdozenten Dr. Witte und Herrn Dozenten Dr. habil. Schaaf für ihre stets bereitwillige Hilfe.

Literatur.

Arieß, L.: Ueber schlafkranke Pferde in Bayern und Verwertung von Meninganol „Atarost". — M. t. W. 1932, S. 148—149.

Belkow, N. und Bogomolow, S.: Behandlung der Encephalomyelitis der Pferde mit Albargin. — Ssow. vet. Jg. 1935, H. 5, S. 10—41. — Ref. T. R. 1936, H. 12, S. 236.

Boden: P 143 nach Pfeiler-Potratz, ein wirksames Mittel bei einem Ausbruch von Bornascher Krankheit. — T. R. Jg. 33, 1927, S. 380—382.

Bohn, H.: Die Behandlung der Gehirn-Rückenmarksentzündung des Pferdes mit Urotropin. — Arch. f. wiss. u. pr. Tierheilkde. 1926, Bd. 54, S. 121—141.

Bonn, F. L.: Ueber erfolgreiche Behandlung der Myasthenie mit Tetrophan. — Dtsch. Zschr. f. Nervenheilkde. 1925, Bd. 92, H. 4/6.

Bouhanna, o. V.: Quelques cas d'encéphalo-myélite contagieuse du cheval dans la Sud-Constantinois (Einige Fälle von ansteckender Encephalo-Myelitis des Pferdes in Südkonstantinien). — Rev. vét. 1930, Bd. 82, S. 425—434. Ref. T. R. 1930, S. 827.

Brehmer, o. V.: cit. nach Rautmann. Erhebungen über die Bornasche Krankheit. T. R. 1926, S. 841—845.

Christel: Behandlungsversuche einer in unserer Gegend endemisch auftretenden Meningitis cerebrospinalis mit Naganol. — M. t. W. 1931, S. 135—137.

Crohn, W. H.: Zur Frage der Wirksamkeit des Hexamethylentetramins (besonders bei Meningitis und des Nachweises des Formaldehyds im Urin, Blut und Liquor). Med. Klin. 1923, B.d 19, S. 654—657.

Erhardt: Kasuistische Mitteilungen über die Pfeilerschen Präparate Introcid und P 143. T. R. 1926, Jg. 32, S. 93—96.

Fischer, K. E.: Experimentelle und klinische Untersuchungen über die weitere Verwendungsmöglichkeit des Dijozols in der tierärztlichen Chirurgie. — M. t. W. 1930, Nr. 51.

Förster, O.: Ueber die therapeutische Verwendbarkeit des Tetrophan. — Kli. Wo. 1925, Nr. 2.

Fraenzel: Ueber die Verwendung des Introcids in der tierärztlichen Praxis mit besonderer Berücksichtigung der Behandlung von zerebralen Störungen. — B. t. W. 1925, Jg. 41, S. 505.

Friedländer, K.: Die Erfahrungen mit Tetrophan bei einer Reihe von Nervenkrankheiten. — M. m. W. 1927, Nr. 10, S. 411.

Fröhner, E.: Arzneimittellehre für Tierärzte. Stuttgart 1921.

Gehrke, A.: Organtherapie bei Nervenkrankheiten. — M. m. W. 1929, Nr. 25, S. 1042.

Grimm, o. V.: Urotropin gegen die Kopfkrankheit (Borna) der Pferde. — B. t. W. 1927, S. 153—154.

Haberland, L.: Ueber einen Erregungsstoff im Zentralnervensystem. — M. m. W. 1929, S. 1246.
Jütting, C.: Praxiserfahrung mit Hexamethylentetramin-Lösungen bei der Bornaschen Krankheit der Pferde. — T. R. 1928, S. 303—306.
Lange, o.V.: Zur Behandlung der Gehirn-Rückenmarksentzündung der Pferde. — B. t. W. 1931, Nr. 15, S. 227.
Laserson, W.: Zur Tetrophantherapie der Polyneuritis. — Dtsch. med. Wschr. 1926, Nr. 32.
Lichtenstern, G.: Neopolymyositin, ein Antimon-Arsenpräparat in der Therapie bei enzootischer Haemoglobinurie, Enzephalitis und Anämie des Pferdes. — M. t. W. 1932, Nr. 47, S. 553—555.
Mayer, M.: Richtlinien für die Anwendung von Bayer 205 bei Trypanosomenkrankheiten. — Arch. f. Schiffs- und Trophyg. 1921, Bd. 25, S. 375.
Moussu, R. und Marchand, L.: L'encéphalite enzootique du cheval (maladie de Borna). — Rec. de méd. vét. 1924, Bd. 100, Nr. 1.
Oppermann, Th.: Beiträge zur Epidemiologie und Therapie der Bornaschen Krankheit. — B. t. W. 1932, S. 748 und D. t. W. 1932, S. 712.
v. Ostertag, R.: Neue Aussichten der Bekämpfung der ansteckenden Gehirn- Rückenmarksentzündung(Kopfkrankheit, Bornaschen Krankheit) der Pferde. Erfolgreiche Behandlung mit Hexamethylentetramin (Urotropin). — B. t. W. 1924, S. 705—711.
Pfeiler, W.: Bericht über Introcid, eine neue Cerjodverbindung und mit ihr ausgeführte bakteriologische, biologische und klinische Versuche. — T. R. 1924, S. 815—817, S. 827—830.
Pohl, J. und Hesse, E.: Zur Pharmakologie des Tetrophans. — Kli. Wo. Jg. 4, H. 8.
Ruffner, E.: Chemotherapeutische Versuche bei Bornascher Krankheit. Nicht veröffentlichte Untersuchungen. Gießen 1929.
Schaumburg, W.: Zur Frage der chemotherapeutischen Behandlung der seuchenhaften Gehirn-Rückenmarksentzündung (Bornaschen Krankheit) des Pferdes. — Inaug.-Diss. Gießen 1929.
Schloßberger, H.: Chemotherapie der Infektionskrankheiten. — Aus Kolle-Kraus-Uhlenhuth, Handb. d. path. Mikroorg. 3. Aufl., Bd. 3, S. 551—730. 1929.
Seifried, O. und Spatz, H.: Die Ausbreitung der enzephalitischen Reaktion bei der Bornaschen Krankheit der Pferde und deren Beziehung zu der Encephalitis epidemica, der Heine-Medinschen Krankheit und der Lyssa des Menschen. — Zschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. Bd. 124, H. 3 und 4. 1930.
Sherif, M. A. F.: The liberation of Formaldehyde in the aqueous humor of the eye after administration of hexamine (urotropine). — J. of pharm. a. exp. therap. 1930, Bd. 38, Nr. 2.
Schmidt, J.: Untersuchungen über das klinische Verhalten der seuchenhaften Gehirn-Rückenmarksentzündung (Bornasche Krankheit) des Pferdes nebst Angaben über diesbezügliche therapeutische Versuche. — B. t. W. 1912, S. 581—586, S. 597—602.
Stark, H.: Zur Behandlung der aufsteigenden Paralyse. — Kli. Wo. 1930, S. 1628—1629.
Traut: Zur Behandlung der Bornaschen Krankheit. — Mitt. d. Vereins bad. Tierärzte 1928, Jg. 28, S. 64.
Trempel, o.V.: Hexamethylentetramin bei einem Falle von Bornascher Krankheit. — B. t. W. 1926, S. 881.

Wakamatsu: Zschr. f. Inf. Krkht. Haustiere, Bd. 46, S. 161. 1934.
Wassermann und Takaki: Berl. Kli. Wo. 1898, H. 1.
Wild, o. V.: Verhandlungen des tierärztlichen Bezirksvereins Ingolstadt. — M. t. W. Jg. 1926, S. 490.
Wolters (1931) mündl. Mitteilung.
Zwick, W.: Weitere Beiträge zur Kenntnis der seuchenhaften Gehirn-Rückenmarksentzündung (Bornaschen Krankheit) des Pferdes. — Festschrift f. Eugen Fröhner Stuttgart 1928, S. 407—433.
Zwick, W., Seifried, O. und Witte, J.: Weitere Untersuchungen über die seuchenhafte Gehirn-Rückenmarksentzündung der Pferde (Bornasche Krankheit). — Z. f. Inf. Kr. d. Haustiere, Bd. 32, S. 150 bis 179.
Zettler, o. V.: Zum Vorkommen der seuchenhaften Gehirn-Rückenmarksentzündung (Bornaschen Krankheit) der Pferde im Breisgau; (zugleich ein Beitrag zur Therapie dieser Krankheit mit Jodincarbon, Grippeserum und Introcid). — Mitt. d. Vereins bad. Tierärzte 1926, Jg. 26, Nr. 9, 10, 11.